

УДК 616.151.5:616.12-008.331.1:616.36-003.826  
DOI: 10.15587/2519-4798.2018.147805

## СТАН АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ПОЄДНАНОЮ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

© Н. М. Баженова

**Мета.** Визначити стан антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.

**Матеріали і методи.** Обстежено 132 пацієнта. 45 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії з супутньою НАЖХП, 31 пацієнт з НАЖХП без ГХ, 41 пацієнт з ГХ II стадії без супутньої НАЖХП. Група контролю – 15 практично здорових осіб співставних за віком і статтю. Для досягнення поставленої мети проводилося вивчення антикоагулянтної та фібринолітичної ланки спеціальними лабораторними дослідженнями.

**Результати.** При порівнянні з групою контролю – рівень антитромбіну III зменшується на 16,4 % в групі ГХ ( $p < 0,01$ ) та в групі НАЖХП ( $p < 0,01$ ), ГХ+НАЖХП – на 20,3 % ( $p < 0,001$ ). Рівень протеїну С у пацієнтів з ГХ знижується на 26 % ( $p < 0,001$ ), з НАЖХП – на 9,5 % ( $p < 0,05$ ), з НАЖХП+ГХ – на 14,1 % ( $p < 0,01$ ). Плазміноген знижується при ГХ – на 15 % ( $p < 0,001$ ), при НАЖХП – на 20,9 % ( $p < 0,001$ ), НАЖХП+ГХ – на 16,5 % ( $p < 0,001$ ). Тривалість Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ) подовжується в усіх групах порівняно з контролем: в групі ГХ – на 47 % ( $p < 0,001$ ), в групі НАЖХП – на 78 % ( $p < 0,001$ ), в групі НАЖХП+ГХ – в 2,4 рази ( $p < 0,001$ ). Співставлення груп з ураженням печінки демонструє більш тривалий час лізису згустку у разі поєднаної патології – на 32 % ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Пригнічення антикоагулянтної ланки гемостазу відмічається як у пацієнтів з ГХ, так і з НАЖХП. У разі поєднання захворювань відбувається взаємне підсилення впливу на протизгортуючу систему. Зменшення фібринолітичної активності системи крові виявляється у подовженні часу розчинення фібринового згустку в групі пацієнтів з ГХ, більшою мірою у пацієнтів з НАЖХП, та найтриваліший цей процес при поєднанні НАЖХП та ГХ. Рівні плазміногену знижуються в однаковій мірі у хворих на ГХ та при комбінації ГХ з НАЖХП, але ізольована НАЖХП має сильніший вплив на даний показник. НАЖХП – є фактором ризику тромбофілічних змін крові, поєднання з ГХ призводить до більш значного пригнічення процесів, направлених на попередження утворення та розчинення тромбів

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки, антикоагулянтна, фібринолітична активність крові

### 1. Вступ

За даними Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 року, на сьогоднішній день існують обмежені дані щодо поширеності гіпертензії, вважається, що близько 30–45 % загального населення мають артеріальну гіпертензію, з різким зростанням її частоти з віком [1].

Взаємозв'язок між значеннями артеріального тиску (АТ) та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), які призводять до фатальних наслідків, був підтверджений у великій кількості спостережних досліджень [2, 3].

Згідно концепції Європейського товариства кардіологів (ESC), Європейського товариства серця (ESH) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS), лише невелика частка гіпертонічної популяції має ізольоване підвищення АТ, тоді як більшість пацієнтів мають додаткові фактори ризику. У разі їх одночасної присутності, підвищений АТ та інші фактори ризику можуть посилювати один одного, що призводить до зростання загального ризику ССЗ, який перевищує суму окремих його компонентів [1].

У зв'язку з чим, в світі спостерігається зростання смертності від ССЗ, при цьому морфологічним

субстратом більшості артеріальних ушкоджень є нестабільна атеросклеротична бляшка з тромбозом просвіту артерії, що стає причиною гострої ішемії міокарда та гострих порушень мозкового кровообігу [4].

Патофізіологія тромбозу атеросклеротичної бляшки при ССЗ є складною та багатфакторною. На процес ініціювання, прогресування та ускладнення атеротромбозу при ССЗ впливають множинні чинники. Існують значні експериментальні та клінічні докази того, що протромбогенна тенденція системи гемостазу сприяє утворенню тромбів в кровоносних судинах. У проспективних епідеміологічних дослідженнях було виявлено широкий спектр чинників, які мають системний ефект на тромбогенність крові [5]. Наявність взаємозв'язку між гемостатичними змінами та артеріальним тиском була підтверджена результатами багатьох досліджень більш, ніж 20 років тому. Доведено, що фібринолітичний потенціал має негативну кореляцію з систолічним артеріальним тиском [6]. У пацієнтів зростає активність факторів коагуляції, зменшується рівень інгібіторів коагуляції (антитромбіну III, протеїну С, протеїну S) та уповільнюється фібриноліз [7, 8]. Ці зміни мають тісний зв'язок з показниками артеріального тиску

та індексом маси тіла. Доведено, що ризик серцево-судинних захворювань більший, ніж нормальний, для пацієнтів з гіпертонічною хворобою через дисбаланс у гемостазі. Corseaux D. та ін. довели, що експериментальна гіпертензія, викликана хронічною блокадою виробництва оксиду азоту, призводить до посилення синтезу тромбіну та порушення фібринолізу в судинній стінці, що сприяє тромботичним ускладненням, пов'язаним з гіпертензією [9].

Крім того, розвиток гіпертонічної хвороби (ГХ) тісно пов'язаний з приростом маси тіла, при цьому більш значущим чинником появи та прогресування артеріальної гіпертензії є пропорційно високий вміст вісцеральної жирової тканини [10]. На офіційному сайті ВОЗ повідомляється, що в усьому світі ожиріння зросло більш, ніж удвічі порівняно з 1980 роком.

В свою чергу, ожиріння є найбільш значущим фактором, пов'язаним з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Згідно з численними дослідженнями, збільшення індексу маси тіла (ІМТ) є незалежним предиктором формування жирової інфільтрації печінки [10].

Незважаючи на те, що поширеність НАЖХП практично асоціюється з епідемією ожиріння та часто спрощено презентується як «печінковий прояв метаболічного синдрому», це набагато більш складний процес захворювання, який також може спостерігатись у осіб без ожиріння та у пацієнтів без клінічних проявів метаболічного синдрому [11].

Протягом останнього десятиліття було показано, що клінічне навантаження НАЖХП не обмежується захворюваністю та смертю, пов'язаними лише з печінковими проявами. Спостерігається все більше доказів того, що НАЖХП є мультисистемним захворюванням, що впливає на функції позапечінкових органів [12]. НАЖХП слід розглядати не лише, як специфічну хворобу печінки, а також як ранній посередник системних захворювань. Тому НАЖХП зазвичай асоціюється з серцево-судинними захворюваннями, хронічною хворобою нирок, діабетом 2 типу, ожирінням та дисліпідемією. НАЖХП широко розповсюджений у загальній популяції та пов'язаний з підвищеною серцево-судинною захворюваністю та смертністю [13].

## 2. Обґрунтування дослідження

Загальний профіль гемостазу у пацієнтів з нециротичною НАЖХП має протромботичні ознаки (гіпофібриноліз і протромботична структура згустку фібрину), та, на думку Potze W., швидше за все, зумовлений ожирінням. Фібринолітичний потенціал плазми знижується при надлишковій масі тіла та нециротичній НАЖХП, але при цирозі печінки спостерігається прискорений фібриноліз [14].

Більшість клінічних досліджень були зосереджені на розумінні того, як захворювання печінки призводить до ускладнень, таких як кровотеча або тромбоз. Дуже мало досліджень системно оцінюють протромбогенні зміни, що супроводжують НАЖХП.

Визначення точного механізму активації каскаду коагуляції після пошкодження печінки не повністю враховує весь обсяг гемостатичних змін, що відбуваються при виникненні патології печінки. Існує потреба в повній характеристиці гемостатичної системи [15]. Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених ГХ та НАЖХП, багато принципово важливих питань залишаються невивченими. Все більше з'являється доказів тісного зв'язку між традиційними серцево-судинними факторами ризику, такими як цукровий діабет, ГХ або гіперліпідемія, та підвищеним тромбоутворенням, які характеризуються гіперкоагуляцією, гіпофібринолізом та підвищенням реактивності тромбоцитів [10]. Але безпосередньо стан фібринолітичної та антикоагулянтної систем гемостазу у коморбідних пацієнтів з ГХ, поєднаною з НАЖХП не вивчався.

В даній статті розглядається стан процесів гемостазу, які попереджають утворення тромбу та сприяють його лізису у пацієнтів з ГХ, поєднаною з НАЖХП на фоні ожиріння.

## 3. Мета роботи

Визначити стан антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, неалкогольною жировою хворобою печінки та їх поєднанням з метою оцінки стану протизгортуючого потенціалу крові в даній когорті пацієнтів.

## 4. Матеріали та методи

Проведено обстеження 132 пацієнтів (54 чоловіків і 78 жінок) на базі Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2 Філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця» в період з 2015–2018 рр. Середній вік пацієнтів  $57,9 \pm 8,5$  років. Було виділено три групи пацієнтів: I група  $\pm 41$  пацієнт (середній вік  $57,7 \pm 6,0$  років), у яких виявлена ГХ II стадії без супутньої НАЖХП; II  $\pm 31$  пацієнт з НАЖХП без ГХ (середній вік  $55,9 \pm 8,1$  років); III  $\pm 45$  хворих на ГХ II стадії з супутньою НАЖХП (середній вік  $62,7 \pm 7,8$  років). Група контролю – 15 практично здорових осіб співставних за віком і статтю. Хворим проводили загальноклінічні дослідження; для верифікації НАЖХП – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, дослідження Фібро-скан, комп'ютерну томографію.

Для досягнення поставленої мети проводилося вивчення антикоагулянтної та фібринолітичної ланки спеціальними лабораторними дослідженнями.

Збір крові проводили з ліктьової вени після 12-годинного голодування, з дотриманням всіх вимог, які висувають для коагулологічних досліджень: полістироловим шприцом в полістиролові центрифужні градуйовані пробірки з пробкою, що містять 1 об'єм стабілізатора (3,8 % розчину натрію цитрату) і 9 об'ємів крові. Період інкубації крові при кімнатній температурі – 25–30 хвилин.

Дослідження проводили в бідній тромбоцитами плазмі, яку отримували шляхом центрифугуван-

ня цитратної крові протягом 20 хв при швидкості 3000 обертів за хвилину (1500 g), що є загальноприйнятим для коагулологічних досліджень.

Вивчали фібринолітичну активність крові шляхом визначення Хагеман (ХП-а)-залежного фібринолізу (ХЗФ) і плазміногену (ПГ), та стан антикоагулянтної ланки гемостазу за допомогою аналізу протеїну С (ПС) та антитромбіну III (АТ III).

Визначення ХЗФ проводилося шляхом вимірювання часу повного лізису еуглобулінової фракції, отриманої з плазми крові при осадженні в кислому середовищі. Час від моменту утворення згустку до його розчинення відображав фібринолітичну активність досліджуваної плазми крові.

Активність ПГ визначали оптичним амідолітичним методом із застосуванням хромогенного субстрату. Принцип методу полягає у тому, що при додаванні стрептокінази до розведеного зразка досліджуваної плазми утворюється плазміноген-стрептокіназний комплекс, який має властивість розщеплювати хромогенний субстрат. Швидкість гідролізу нітроанілінового зв'язку хромогенного субстрату залежить від концентрації у зразку плазміногену. Реєструємо зміни оптичної густини на спектрофотометрі з довжиною хвилі 405 нм після додавання оцтової кислоти.

Активність АТ III визначалася клотінговим методом: у досліджуваній плазмі тепловою обробкою видаляли фібриноген, вносять стандартну кількість тромбіну, суміш інкубували і потім визначали в ній залишкову (після взаємодії з антитромбіном) активність тромбіну. Активність тромбіну визначили за часом згортання стандартного розчину фібриногену. Чим вище активність антитромбіну в досліджуваній плазмі, тим нижче залишкова активність тромбіну, і тим повільніше відбувається утворення згустку.

Активність ПС визначали також клотінговим методом. Збіднена тромбоцитами плазма інкубується при 37 °С з фосфоліпідами, контактним активатором (наприклад, каоліном) і активатором протеїну С. Після інкубації (зазвичай 1–4 хвилини) додають кальцій для ініціації згортання. Фіксується час, необхідний для формування згустку.

Методики визначення ПГ проводили із застосуванням біохімічного аналізатора «Humalyser Junior» фірми Human, Німеччина. Визначення показників клотінговим методом було виконано на коагулометрі Ame-lung KC 1A, Німеччина. Використовувались реагенти фірми Ренам, Росія.

Статистична обробка даних проводилася з використанням статистичного пакета Portable Statistica 10, StatSoft, Inc., США. Критичний рівень значущості

при перевірці статистичних гіпотез приймався рівним 0,05. Для аналізу показників антикоагулянтної та фібринолітичної ланки гемостазу використовувалися непараметричні методи статистики: критерій U-Манна-Уїтні, критерій Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis H-test), так як використовувалися малі обсяги вибірок, а значення в групах не підпорядковувалися закону нормального розподілу.

## 5. Результати дослідження

За результатами власних досліджень при порівнянні з групою контролю спостерігається достовірне зниження рівня АТIII на 16,4 % як в групі ГХ ( $p<0,01$ ), так і в групі НАЖХП ( $p<0,01$ ), поєднана патологія призводить до більш значного пригнічення АТIII – на 20,3 % ( $p<0,001$ ). Міжгруповим порівнянням достовірних змін не виявлено (табл. 1).

Достовірні відмінності рівнів ПС при порівнянні з контрольною когортю знайдено в групі ГХ – значення знижуються на 26 % ( $p<0,001$ ), в групі НАЖХП – на 9,5 % ( $p<0,05$ ), в групі НАЖХП+ГХ – на 14,1 % ( $p<0,01$ ). При співставленні з групою ГХ – рівень ПС вищий на 22 % ( $p<0,05$ ), а у пацієнтів з НАЖХП та на 16 % ( $p<0,05$ ) з НАЖХП+ГХ. Не знайдено вірогідних відмінностей рівня ПС між групою НАЖХП та НАЖХП+ГХ (табл. 1).

Згідно проведених нами досліджень, рівень ПГ достовірно знижується при ГХ – на 15 % ( $p<0,001$ ), при НАЖХП – на 20,9 % ( $p<0,001$ ), НАЖХП+ГХ – на 16,5 % ( $p<0,001$ ) щодо групи контролю, та не має суттєвих відмінностей при міжгруповому порівнянні. Найнижчий рівень ПГ спостерігається при ізольованій НАЖХП (табл. 1).

Ми спостерігаємо подовження часу ХЗФ в усіх групах порівняно з контролем: в групі ГХ – на 47 % ( $p<0,001$ ), в групі НАЖХП – на 78 % ( $p<0,001$ ), в групі НАЖХП+ГХ – в 2,4 рази ( $p<0,001$ ). На відміну від пацієнтів з ГХ тривалість ХЗФ на 21 % довша при НАЖХП ( $p<0,05$ ), та на 60 % при НАЖХП+ГХ ( $p<0,001$ ). Співставлення груп з ураженням печінки демонструє більш тривалий час лізису згустку у разі поєднаної патології – на 32 % ( $p<0,001$ ).

Таблиця 1

Показники протизгортувальної активності крові у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Контроль	Пацієнти з ГХ (1)	Пацієнти з НАЖХП (2)	Пацієнти з НАЖХП+ГХ (3)	Р 1–2	Р 1–3	Р 2–3
АТ III, %	94,4 ( $\sigma=16,8$ )	78,9 ( $\sigma=7,96$ )**	78,9 ( $\sigma=12,9$ )**	75,2 ( $\sigma=11,5$ )***	$p=0,798$	$p=0,217$	$p=0,247$
ПС, %	100 ( $\sigma=18,8$ )	74,2 ( $\sigma=10,7$ )***	90,5 ( $\sigma=12,6$ )*	85,9 ( $\sigma=33,2$ )**	$p<0,05$	$p<0,05$	$p=0,506$
ХЗФ, хв	8,7 ( $\sigma=2,35$ )	12,8 ( $\sigma=3,06$ )***	15,5 ( $\sigma=5,3$ )***	20,5 ( $\sigma=5,89$ )***	$p<0,05$	$p<0,001$	$p<0,001$
ПГ, %	90,6 ( $\sigma=7,2$ )	76,7 ( $\sigma=4,01$ )***	71,7 ( $\sigma=17,4$ )***	75,7 ( $\sigma=13,1$ )***	$p=0,322$	$p=0,812$	$p=0,283$

Примітки: АТ III – антитромбін III, ПС – протеїн С, ХЗФ – Хагеман-залежний фібриноліз, ПГ – плазміноген, ГХ – гіпертонічна хвороба; НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки; \* – достовірність змін за критерієм Mann–Whitney (U Test) порівняно з групою контролю; \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$



## 6. Обговорення результатів дослідження

*Антикоагулянтна ланка гемостазу.* АТ III – плазматичний  $\alpha$ -глікопротеїн, який інгібує коагуляцію шляхом нейтралізації ферментативної активності тромбіну та вільних факторів Ха, IXa, VIIa. Дефіцит АТ III є предиктором тромбоемболічного захворювання. Ожиріння та дисліпідемічний синдром є факторами ризику дефіциту АТ III [16]. ПС – секреторна вітамін К-залежна антикоагулянтна серинова протеаза, є кофактором протеїну S. Антикоагулянтна активність виражається шляхом селективної інактивації факторів Va і VIIIa. ПС виключно синтезується в печінкових гепатоцитах як неактивний зимоген (пропротеїн С) [16]. Дефіцит протеїну С та протеїну S є фактором ризику, що сприяє рецидивуючому тромбоутворенню. Згідно результатів наших досліджень у пацієнтів з ГХ та хворих на НАЖХП пригнічення антикоагулянтної ланки гемостазу спостерігається за рахунок зниження рівнів АТ III та ПС, що відповідає даним, описаним в літературі [8, 14]. У разі поєднання ГХ та НАЖХП рівень АТ III знижується такою ж мірою, як і при ізольованому перебігу ГХ або НАЖХП. В той час як зменшення ПС в більшій мірі відмічається у хворих на ГХ, ніж у пацієнтів з самостійною НАЖХП, та ніж у пацієнтів з коморбідному перебігом цих захворювань. Відбувається виснаження протизгортуючого потенціалу в усіх групах пацієнтів, обумовлене зниженням активності антикоагулянтних білків в усіх групах пацієнтів.

*Фібринолітична ланка гемостазу.* Фібриноліз є високо регульованим ферментативним процесом, який запобігає накопиченню внутрішньосудинного фібрину та дозволяє розчиняти сформовані тромби [17]. Плазіноген – попередник плазіну, який є ферментом фібринолізу та запускає лізис фібринових згустків. ПГ синтезується в печінці і переходить у свою активну форму – плазін – під дією активаторів плазіногену. Плазін руйнує фібрин і фібриноген з утворенням розчинних продуктів деградації фібрину [18]. Визначення ХЗФ – це встановлення часу розчи-

нення ретрагованого згустку фібрину під впливом протеолітичного ферменту плазіну. Пригнічення фібринолітичної ланки гемостазу раніше було вивчено у пацієнтів з НАЖХП [14, 15], та доведений негативний кореляційний зв'язок процесів фібринолізу з ГХ [6, 8]. За результатами власних досліджень також виявлено зменшення фібринолітичної активності крові в групах ГХ та НАЖХП, що відповідає даним літератури. Крім того, вперше виявлено, що поєднання цих захворювань призводить до більш значної депресії фібринолізу за рахунок подовження часу Хагеман-залежного, а зменшення рівня плазіногену однакове в усіх групах пацієнтів.

Визначення стану антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу не враховує весь обсяг гемостатичних змін, що відбуваються при коморбідному перебігу ГХ та НАЖХП. Існує потреба в більш об'ємному вивченні гемостатичної системи, в тому числі коагуляційної частини гемостазу та тромбоцитарної активності в даній когорті пацієнтів.

## 7. Висновки

1. У пацієнтів з ГХ та хворих на НАЖХП пригнічення антикоагулянтної ланки гемостазу спостерігається за рахунок зниження активності АТ III та ПС. Рівень АТ III однаковою мірою знижується в усіх групах пацієнтів. В той час як зменшення ПС в більшій мірі відмічається у хворих на ГХ, ніж у пацієнтів з НАЖХП.

2. Зменшення фібринолітичної активності крові у пацієнтів з ГХ, НАЖХП та їх поєднанням проявляється у подовженні часу розчинення фібринового згустку та пригніченням плазіногену. При цьому подовження часу Хагеман-залежного фібринолізу більш значне в групі ГХ, поєднаний з НАЖХП, тоді як рівень плазіногену зменшується однаковою мірою в усіх групах хворих.

3. Оскільки, коморбідний перебіг ГХ і НАЖХП істотніше пригнічує процеси фібринолізу, поєднання цих захворювань можна вважати фактором ризику тромбофілічних змін крові.

## Література

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / Williams B. et. al. // European Heart Journal. 2018. Vol. 39, Issue 33. P. 3021–3104. doi: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
2. Body-mass index, blood pressure, and cause-specific mortality in India: a prospective cohort study of 500 810 adults / Gajalakshmi V. et. al. // The Lancet Global Health. 2018. Vol. 6, Issue 7. P. e787–e794. doi: [http://doi.org/10.1016/s2214-109x\(18\)30267-5](http://doi.org/10.1016/s2214-109x(18)30267-5)
3. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / Lewington S. et. al. // Lancet. 2002. Vol. 360, Issue 9349. P. 1903–1913. doi: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11911-8](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11911-8)
4. Момот А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015. Т. 2, № 1. С. 36–48. doi: <http://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>
5. Lee K. W., Lip G. Y. H. Effects of Lifestyle on Hemostasis, Fibrinolysis, and Platelet Reactivity // Archives of Internal Medicine. 2003. Vol. 163, Issue 19. P. 2368. doi: <http://doi.org/10.1001/archinte.163.19.2368>
6. Hemostasis in normotensive and hypertensive men: results of the PROCAM study. The prospective cardiovascular Münster study / Junker R. et. al. // Journal of Hypertension. 1998. Vol. 16, Issue 7. P. 917–923. doi: <http://doi.org/10.1097/00004872-199816070-00004>
7. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: The Third Glasgow MONICA Survey. II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease / Woodward M. et. al. // British Journal of Haematology. 1997. Vol. 97, Issue 4. P. 785–797. doi: <http://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.1232935.x>

8. Haemostasis balance disorders in patients with essential hypertension / Makris T. K. et. al. // Thrombosis Research. 1997. Vol. 88, Issue 2. P. 99–107. doi: [http://doi.org/10.1016/s0049-3848\(97\)00222-3](http://doi.org/10.1016/s0049-3848(97)00222-3)
9. Hemostasis imbalance in experimental hypertension / Corseaux D. et. al. // Molecular Medicine. 2002. Vol. 8, Issue 4. P. 169–178. doi: <http://doi.org/10.1007/bf03402009>
10. Rinella M. E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease // JAMA. 2015. Vol. 313, Issue 22. P. 2263–2273. doi: <http://doi.org/10.1001/jama.2015.5370>
11. Bril F., Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action // Diabetes Care. 2017. Vol. 40, Issue 3. P. 419–430. doi: <http://doi.org/10.2337/dc16-1787>
12. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease // Journal of Hepatology. 2015. Vol. 62, Issue 1. P. S47–S64. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>
13. Fotbolcu H., Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease // World Journal of Gastroenterology. 2016. Vol. 22, Issue 16. P. 4079–4090. doi: <http://doi.org/10.3748/wjg.v22.i16.4079>
14. Preserved hemostatic status in patients with non-alcoholic fatty liver disease / Potze W. et. al. // Journal of Hepatology. 2016. Vol. 65, Issue 5. P. 980–987. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.001>
15. Kopec A. K., Joshi N., Luyendyk J. P. Role of hemostatic factors in hepatic injury and disease: animal models de-liver // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016. Vol. 14, Issue 7. P. 1337–1349. doi: <http://doi.org/10.1111/jth.13327>
16. Thrombin activation of protein C requires prior processing by a liver proprotein convertase / Essalmani R. et. al. // Journal of Biological Chemistry. 2017. Vol. 292, Issue 25. P. 10564–10573. doi: <http://doi.org/10.1074/jbc.m116.770040>
17. Chapin J. C., Hajjar K. A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation // Blood Reviews. 2015. Vol. 29, Issue 1. P. 17–24. doi: <http://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>
18. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and severity of liver injury and cardiovascular risk in children with non-alcoholic fatty liver disease / Jin R. et. al. // Pediatric Obesity. 2016. Vol. 13, Issue 1. P. 23–29. doi: <http://doi.org/10.1111/ijpo.12183>

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Мальчевська Т. Й.  
Дата надходження рукопису 02.10.2018*

**Баженова Наталія Михайлівна**, аспірант, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601;  
лікар, приймальне відділення, Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 2 Філії «Центр охорони здоров'я» Публічного акціонерного товариства «Українська залізниця», пр. Повітрофлотський, 9, м. Київ, Україна, 01049  
E-mail: [dr.bazhenova@gmail.com](mailto:dr.bazhenova@gmail.com)